

TRANSLATION

(19) Japan Patent Office (JP)

(11) Patent Application Kokai
No.: H4-346919

(12) Patent Official Gazette (A)

(51) Int. Cl⁵

I.D. No. Interbureau Classification No. F1

(43) Kokai (Public Disclosure) date:
12/2/1992

A 61 K	9/22	F	7329 - 4C
	47/38	C	7329 - 4C

Number of claims: 3 (4 pages)

(21) Application No. : H3-151031

(22) Application date : May 27, 1991

(71) Applicant : 000002060
Shin'etsu Kagaku Kogyo K.K.
6-1, 2 chome, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo

(72) Inventor : Naoaki? (*pronunciation uncertain, Translator*) Maruyama
Shin'etsu Kagaku Kogyo K.K., Synthetic Technology Research Lab
28-1, Nishifukushima, Nakakeijo-gun? , Keijo-mura? (*pronunciations uncertain, Translator*) Oaza, Niigata-ken

(72) Inventor : Yasuaki Muto
Shin'etsu Kagaku Kogyo K.K., Synthetic Technology Research Lab
28-1, Nishifukushima, Nakakeijo-gun? , Keijo-mura? Oaza, Niigata-ken

(74) Agent : Patent Attorney, Ryoichi Yamamoto (and one other)

(54) [Title of the Invention]

Method to Produce the Sustained Release Drug Tablet

(57) [Summary] (There are Correction(s))

[Objective]

This invention offers a method to produce the sustained release tablet that can control the elution of the drug to be constant by adding a relatively small amount of gel base material.

[Structure]

In this production method for sustained release tablets, a non-ionic water soluble cellulose ether, tannic acid, and the main drug are mixed and made into a tablet.

[Scope of the Patent Application]

Claim 1.

Method for producing the sustained release drug tablet characterized by mixing the non-ionic water soluble cellulose ether, tannic acid and the main drug, and by making it into a tablet.

Claim 2.

Method for producing the sustained release drug tablet in which the non-ionic water soluble cellulose ether is one of or a combination of two or more selected from the group of hydroxy propyl methyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, or methyl cellulose, as was described in Claim 1.

Claim 3.

Method for producing the sustained release drug tablet in which tannic acid is added in the amount 1 to 60 wt % to the non-ionic water soluble cellulose ether, as was described in Claim 1.

[Detailed Explanation of the Invention]

[0001]

[Field of Utilization in Industry]

This invention relates to the method for producing the matrix type sustained release drug tablet which releases the drug from a tablet at a constant rate, especially, it relates to the method for producing the gel matrix type sustained release drug tablet.

[0002]

[Existing Technology]

Sustained release drug tablets are useful delivery vehicles which have been studied for the purpose of decreasing the administering frequency to patients by continuously releasing a drug to maintain the drug's effect for a long time, or also for the purpose of controlling the concentration of the drug in the blood stream, which can become toxic or cause side effects when the concentration in the blood stream becomes a certain value or higher, to be at or below a certain level. Among the existing sustained release drug tablets, there is the matrix type in which the drug is

made into a tablet with a water soluble high molecular weight material or wax, and the "spastab?" (*phonetically written*) type, etc., in which a quickly dissolving part and a slowly releasing part are mixed and made into a tablet. The matrix type sustained release tablet uses the concentration gradient of the drug generated by penetrating water as the driving force for elution, and this is also called the diffusion rate-determining style, and there is the gel matrix type which uses a water soluble high molecular weight material and the wax matrix type which uses a wax. Concerning the gel matrix type, the mixed base agent with hydroxy propyl methyl cellulose (from now on, this will be indicated as HPMC) alone, or with HPMC and methyl cellulose (from now on, this will be indicated as MC), the sodium salt of carboxy methyl cellulose (from now on, this will be indicated as Na- CMC), etc., is made into the tablet with the main drug, and this is indicated in Patent Kokai No. S58-110513, Patent Kokai No. S58-174311 Official Gazette. In addition, an improved method in which HPMC is used after it is spray dried with tannic acid or an acrylic acid type polymer, is shown in "Presentation Abstract page 165, of The Seventh Symposium for Drug Production and Particle Design". On the other hand, in the wax matrix type, the main drug is wax treated and the obtained flakes are made into a tablet, and this is indicated in Patent Kokai No. S56-14091 Official Gazette. However, in the gel matrix type, in the case when the water solubility of the main drug is especially high, the base material that is used to form the gel must be used in large quantities to control its elution. Although the improved type has merits, the process is long and the procedure becomes a nuisance. In addition, in the case of the wax matrix, since it uses wax which almost never dissolves or swells in the digestive fluids of the body, the control of its elution is very difficult, and its elution tends to fluctuate easily with the slightest change in the process, and this is a problem.

[0003]**[Problem That this Invention Intends to Solve]**

Therefore, the objective of this invention is to offer the method to produce the sustained release tablet that can control the elution of the drug to be consistent by adding a relatively small amount of gel base material.

[0004]

[Method to Solve the Problem]

The inventors studied to solve the above mentioned problem, and as the result they discovered that the tablets with excellent sustained release ability can be obtained even with a relatively small blended amount of non-ionic cellulose ether, when tannic acid is added into the non- ionic water soluble cellulose ether, and this invention was completed. Therefore, an essential of the production method of the sustained release tablet of this invention is that a non-ionic water soluble cellulose ether, tannic acid, and the main drug are mixed and made into a tablet.

[0005]

Next, this invention will be explained in detail. As the non-ionic water soluble cellulose ether used in this invention, HPMC, MC or hydroxy propyl cellulose (from now on this will be indicated as HPC) are preferred, and these can be used alone or in combinations of two or more. These water soluble cellulose ethers form a gel when they contact with water, and they release the main drug from this gel layer by dispersion. Especially, HPMC and HPC are excellent for forming the gel, hence they are suitable for this invention. In addition, those with a high polymerization degree (viscosity of the aqueous solution) among these, form a stronger gel layer (i.e., a gel layer that is stronger than that formed by the one with a lower polymerization degree) when they contact with water, therefore, it can control the elution speed of the main drug better, and thus when these are appropriately selected, the tablets with the desired elution characteristics can be obtained.

[0006]

The amount of this non-ionic water soluble cellulose ether to be added varies, depending on the desired performance for sustained release, however, normally, it should be 10 to 40 wt %, preferably 15 to 30 wt % of the tablet. If it is less than 10 wt%, the tablet decays at an early stage of elution, and a large amount of drug is released at once, and the drug concentration in the blood stream can no longer be controlled to be consistent, and in that case, it does not function as the sustained release drug. Also, when it exceeds 40 wt %, the elution speed in the later half becomes extremely slow. Since these matrix base materials are added in relatively large amounts, as was mentioned above, the ionic cellulose ethers such as Na-

CMC, etc., can not be used in this invention since they might react with the main drug.

[0007]

The tannic acid that is used in this invention may be the commercially sold product, and the amount of this to be added varies depending on the desired performance for sustained release, or depending on the non- ionic water soluble cellulose ether that is used, however, normally it should be 1 to 60 wt %, preferably 2 to 40 wt % of the non-ionic water soluble cellulose ether. If it is less than 1 wt %, the effect of addition is not sufficient, and even if it exceeds 60 wt %, the adding effect almost never changes, therefore it is not necessary to add more than 60%.

[0008]

When the tannic acid is added even in a small amount into the non-ionic cellulose ether, the sustained release ability can be obtained compared with the case of the cellulose ether alone, and the reason for this can be hypothesized as follows. Generally, cellulose ether forms an adduct with polyhydric phenols, and tannic acid, which is one of the polyhydric phenols, forms adducts with water soluble cellulose ethers, and when it is added in large amounts, it becomes insoluble in water, and this is already known. When the tablet of this invention is administered, the tablet absorbs water and the water soluble cellulose ether forms a gel layer, however, the tannic acid that was added previously forms an adduct with the cellulose ether, and this makes a stronger gel layer, so that the diffusion rate of the main drug becomes lower.

[0009]

The non-ionic water soluble cellulose ether and tannic acid may be mixed in the powder form before making the tablet. The production of this sustained release tablet will be explained according to an actual prescription. The non-ionic water soluble cellulose ether, the tannic acid and the main drug are well mixed by using a V- type mixer, etc., and thereafter, this mixture can be made into tablets directly by ordinary methods, and thus, the objective tablets can be obtained. Here, if necessary, these tablet flakes may include excipients such as starch, milk sugar,

etc., or a lubricant such as magnesium stearate, etc., in an appropriate amount as well.

[0010]

[Actual Examples]

Next, concrete forms of this invention will be explained referring actual examples and comparison examples, however, this invention will not be limited to these examples.

Actual Examples 1 ~ 3, and Comparisons 1 ~ 2.

HPMC (90SH- 100, made by Shin'etsu Kagaku Kogyo K.K.), ethenzamide and tannic acid were mixed in the proportions indicated in Table 1 in a V type blender for 10 minutes. Then, magnesium stearate (from now on, this will be indicated as Mg- St) was mixed in too, and thereafter, the mixture was made into tablets at 0.8 t / cm² using a single punching tablet making machine, KT-2 made by Okada Seiko K.K., and the flat 10 mm diameter tablets with sustained release ability were made. Each obtained tablet was tested for its elution under the below listed conditions, and the results shown in Table 2 were obtained.

Method : Paddle method indicated in Japanese Pharmacopoeia 11 (rotary speed : 100 rpm)

Test liquid : "Nikkyoku?" (*this might be an abbreviation from Japan Pharmacopoeia, Translator*) No. 1 liquid (pH : 1.2)

[0011]

[Table 1]

	Actual Examples			Comparisons	
	1	2	3	1	2
Ethenzamide	237 mg	237 mg	237 mg	237 mg	237 mg
90SH- 100	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	180 mg
Tannic acid	3 mg	6 mg	24 mg	0	0
Mg - St	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

[0012]

[Table 2] (unit : %)

Elution time (hr)	0.5	1	2	4	6	8	12
Actual Example 1	5.9	11.0	20.4	43.9	64.7	84.2	100
Actual Example 2	3.3	6.2	11.6	20.7	32.6	44.5	55.0
Actual Example 3	2.7	4.6	8.2	13.9	18.4	22.7	27.5
Comparison 1	12.0	24.2	46.3	89.2	100	-	-
Comparison 2	4.5	11.8	21.8	41.2	62.1	81.3	100

[0013]

From this we can see that in Examples 1 to 3, the elution is well controlled compared with Comparison 1 in which the added amount of HPMC is the same, and also that in comparing the added amount of HPMC in Example 1 and Comparison 2, both of which resulted almost same elution speed, the added amount of HPMC was 2.5 times larger in the Comparison case than in the Example case.

[0014]**Actual Examples 4 ~ 6, and Comparisons 3 ~ 4**

The same procedure was performed as in Actual Examples 1 ~ 3 and Comparisons 1 ~ 2, except that the HPMC was changed to 60SH- 4000, and the ethenzamide was changed to salicylamide, and the prescription is shown in Table 3. The elution test was done for the obtained tablets, and the results shown in Table 4 were obtained.

[0015]**[Table 3]**

	Actual Examples			Comparisons	
	4	5	6	3	4
Salicylamide	237 mg	237 mg	237 mg	237 mg	237 mg
60SH- 100	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	150 mg
Tannic acid	6 mg	12 mg	24 mg	0	0
Mg - St	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

[0016]**[Table 4] (unit : %)**

Elution time (hr)	0.5	1	2	4	6	8	12
Actual Example 4	4.8	16.2	32.1	52.7	60.9	66.1	71.6
Actual Example 5	4.5	5.8?	15.0	23.7	31.7	35.7	46.5
Actual Example 6	4.4	7.2	11.5	18.0	23.0	30.0	36.5
Comparison 3	12.1	27.1	68.8?	100	100	-	-
Comparison 4	4.2	7.4	11.3	18.5	23.7	31.2	37.3

Note: "?" in the Tables indicates illegible, Translator.

[0017]

From this we can see that in Examples 4 to 6, the elution is well controlled compared with Comparison 3 in which the added amount of HPMC is the same, and also that in comparing the added amount of HPMC in Example 6 and Comparison 4, both of which resulted almost the same elution speed, the added amount of HPMC was 3 times larger in the Comparison case than in the Example case,

[0018]**[Effect of the Invention]**

Using the sustained release tablet of this invention, the elution of the drug can be controlled to be constant by adding a relatively small amount of gel base material.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-346919

(43)公開日 平成4年(1992)12月2日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/22	F	7329-4 C		
47/38	C	7329-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数3 (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平3-151031

(22)出願日 平成3年(1991)5月27日

(71)出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72)発明者 丸山 直亮

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(72)発明者 武藤 泰明

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(74)代理人 弁理士 山本 亮一 (外1名)

(54)【発明の名称】 徐放性錠剤の製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】本発明は、比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することのできる徐放性錠剤の製造方法を提供する。

【構成】この徐放性錠剤の製造方法は、非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法。

【請求項2】非イオン性水溶性セルロースエーテルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはメチルセルロースから選択される1種または2種以上の組み合わせである請求項1記載の徐放性錠剤の製造方法。

【請求項3】タンニン酸が、非イオン性水溶性セルロースエーテルに対し、1～60重量%の割合で添加される請求項1記載の徐放性錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物の錠剤からの放出を一定の割合で行なうマトリックス型徐放性錠剤の製造方法、とくにはゲルマトリックス型徐放性錠剤の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】徐放性錠剤は薬物を持続的に放出することにより薬効を長時間維持し患者の服用回数を減少させたり、また血中濃度が一定値以上になると毒性や副作用を伴う薬物において、その血中濃度を一定値以下に制御したりすることを目的に研究されてきた有用な製剤である。従来の徐放性錠剤には薬物を水溶性高分子やワックスと打錠したマトリックス型や即溶性部分と徐放性部分とを混合して打錠したスバスタブ型などがある。マトリックス型徐放錠は水の浸透に伴って生ずる薬物の濃度勾配を駆動力として溶出するもので拡散律速型ともいわれているが、これには水溶性高分子を使ったゲルマトリックス型とワックスを使ったワックスマトリックス型のものが多くみられる。ゲルマトリックス型のものはヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下HPMCとする）単独、またはHPMCとメチルセルロース（以下MCとする）、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩（以下Na-CMCとする）などとの混合基剤を主薬とともに打錠するもので、特開昭58-110513号、特開昭58-174311号公報に示されている。また、HPMCをタンニン酸あるいはアクリル酸系ポリマーと噴霧乾燥して用いる改良方法が「第7回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集第165頁」に示されている。一方、ワックスマトリックス型のものは主薬をワックス処理して得られた打錠末を製錠化するもので、特開昭56-14091号公報に示されている。しかし、ゲルマトリックス型において特に水溶性の高い主薬の場合には、ゲルを形成する基剤を多量に使用しなければ、その溶出を制御することができず、またその改良型では利点はあるが、工程が長く操作が煩雑となる。さらに、ワックスマトリックス型においては、本来体内の消化液中ではほとんど溶解も膨潤もしないワックスを使用するため、その溶出の制御が難しく

わずかな工程の変化で溶出量が変動し易いという欠点がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することのできる徐放性錠剤の製造方法を提供するにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題の解決のため鋭意検討した結果、非イオン性水溶性セルロースエーテルにタンニン酸を添加することにより、比較的少ない量の非イオン性セルロースエーテルの配合量でも徐放性の優れた錠剤が得られることを見出し、本発明を完成させたものである。すなわち、本発明による徐放性錠剤の製造方法は非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠することを要旨とするものである。

【0005】以下、本発明の詳細について説明すると、本発明で用いられる非イオン性水溶性セルロースエーテルとしてはHPMC、MCまたはヒドロキシプロピルセルロース（以下HPCとする）が好ましく、これらは単独または2種以上の組み合わせとして使用される。これらの水溶性セルロースエーテルは水に接するとゲルを形成し、そのゲル層から主薬を拡散によって放出する特性を持つものである。とくにHPMCとHPCとはゲルの形成性に優れているため本発明に適している。さらに、これらにおいて重合度（水溶液粘度）の高いものは、水との接触によって形成されるゲル層が重合度の低いものに比べて強く、主薬の溶出速度を抑制する性質が大きい。ため、これらを適当に選択することにより目的に応じた溶出特性の錠剤を得ることができる。

【0006】この非イオン性水溶性セルロースエーテルの添加量は、目的とする徐放性能によって異なるが、通常は錠剤に対し10～40重量%、とくには15～30重量%が好ましい。これが10重量%未満では溶出の初期に錠剤の崩壊が起きて一度に大量の薬物が放出され、薬物の血中濃度を一定に制御できなくなって徐放錠としての役割が果せなくなる。またこれが40重量%を超えると溶出後半の溶出速度の低下が著しくなる。なお、これらのマトリックス基剤は上記の様に比較的少量に添加されるため、Na-CMCなどのイオン性セルロースエーテル類は主薬と反応する恐れがあるので、本発明に適用することができない。

【0007】また、本発明で使用されるタンニン酸は市販のものでよく、その添加量は目的とする徐放性能あるいは使用される非イオン性水溶性セルロースエーテルによって異なるが、通常は非イオン性水溶性セルロースエーテルに対し1～60重量%、とくには2～40重量%が好ましい。これが1重量%未満ではその添加効果が十分でなく、またこれが60重量%を超えても添加効果が殆ど変

ならず、それ以上に多量に添加する必要はない。

【0008】非イオン性水溶性セルロースエーテルにタンニン酸を添加することにより、セルロースエーテル単独の場合と比べて少量の添加量で徐放性能が得られるが、その理由は次のように推察される。一般に、セルロースエーテル類は多価フェノール類と付加物を形成するが、多価フェノール類の1種であるタンニン酸も水溶性セルロースエーテルと付加物を形成し、多量に添加すると水に不溶性となることが知られている。本発明の錠剤を服用した時、錠剤が水を吸収して水溶性セルロースエーテルがゲル層を形成するが、予め添加しておいたタンニン酸がセルロースエーテルと付加物を作り、より強固なゲル層が形成されるために、主薬の拡散速度が小さくなるものと考えられる。

【0009】この非イオン性水溶性セルロースエーテルとタンニン酸は打錠する前に粉末同士で混合すればよい。本徐放剤の製造を実際の処方にて説明すると、非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を、V型混合機などを使用してよく混合した後、常法により直接打錠することにより目的の錠剤を得るこ

＊20 【表1】

	実 施 例			比 較 例	
	1	2	3	1	2
エテンザミド	237mg	237mg	237mg	237mg	237mg
90SH-100	60 μ	60 μ	80 μ	60 μ	180 μ
タンニン酸	3 μ	6 μ	24 μ	0 μ	0 μ
Mg-St	3 μ	3 μ	3 μ	3 μ	3 μ

【0012】

30 【表2】

(単位: %)

溶出時間 (時間)	0.5	1	2	4	6	8	12
実施例 1	5.9	11.0	20.4	43.9	64.7	84.2	100
2	3.3	6.2	11.6	20.7	32.6	44.5	55.0
3	2.7	4.6	8.2	13.9	18.4	22.7	27.5
比較例 1	12.0	24.2	46.8	89.2	100	—	—
2	4.5	11.8	21.8	41.2	62.1	81.3	100

【0013】これより、実施例1～3ではHPMCの添加量が同一の比較例1と比較して溶出が非常に抑制されていること、またほぼ同様の溶出速度が得られた実施例1と比較例2のHPMC添加量を比較すると比較例は実施例の2.5倍であることが判った。

【0014】実施例4～6および比較例3～4
実施例1～3および比較例1～2において、HPMCを

*とができる。なお、この打錠末には、必要に応じてデンプン、乳糖などの賦形剤またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を適量添加してもよい。

【0010】

【実施例】以下、本発明の具体的態様を実施例および比較例により説明するが、本発明はこの実施例の記載のみに限定されるものではない。

実施例1～3および比較例1～2

HPMC (信越化学工業社製、90SH-100)、エテンザミドおよびタンニン酸を、表1に示す割合でV型ブレンダーを用いて10分間混合し、さらにステアリン酸マグネシウム (以下 Mg-Stとする) を混合後、岡田精工製単発打錠機KT-2型を用いて0.8t/cm²で打錠し、10mm径の平型の徐放性錠剤とした。得られた各錠剤について下記の条件で溶出試験を行ったところ、表2に示す結果が得られた。

方 法: 日本薬局方11のバドル法 (回転数: 100rpm)

試験液: 日局第1液 (pH: 1.2)

【0011】

【表1】

60SH-4000に、エテンザミドをサリチルアミドにそれぞれ変えて表3に示す処方としたほかは、同様の操作を行った。得られた錠剤について溶出試験を行ったところ、表4に示す結果が得られた。

【0015】

【表3】

5

6

	実 施 例			比 較 例	
	4	5	6	3	4
サリチルアミド	237mg	237mg	237mg	237mg	237mg
60SH-100	60 μ	60 μ	60 μ	60 μ	150 μ
タンニン酸	6 μ	12 μ	24 μ	0 μ	0 μ
Mg-St	3 μ	3 μ	3 μ	3 μ	3 μ

【0016】

10 【表4】

(単位: %)

溶出時間 (時間)		0.5	1	2	4	6	8	12
実施例	4	4.8	16.2	32.1	52.7	60.9	66.1	71.6
	5	4.5	8.8	15.0	23.7	31.7	35.7	46.5
	6	4.4	7.2	11.5	18.0	23.0	30.0	36.5
比較例	3	12.1	27.1	68.8	100	100	—	—
	4	4.2	7.4	11.3	18.5	23.7	31.2	37.3

【0017】これより、実施例4～6ではHPMCの添加量が同一の比較例3と比べて、溶出が非常に抑制されていること、またほぼ同様の溶出速度が得られた実施例6と比較例4のHPMC添加量を比較すると、比較例は実施例に比べて3倍であることが判った。

【0018】

【発明の効果】本発明の徐放性錠剤によれば、比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することができる。